

# KLINIČNE RAZISKAVE V ONKOLOGIJI

Simona Borštnar

Onkološki inštitut Ljubljana

## Povzetek

Klinične raziskave v onkologiji so raziskovalni postopki, pri katerih se preučujejo novi načini preprečevanja, odkrivanja in zdravljenja raka. Potekati morajo po strogih znanstvenih in etičnih načelih, v skladu s Helsinško deklaracijo in drugo mednarodno in nacionalno zakonodajo ter ob upoštevanju kodeksa dobre klinične prakse. Vsaka klinična raziskava ima protokol, v katerem so opisana izhodišča, namen in natančen načrt izvedbe. Največ kliničnih raziskav poteka na področju sistemskega zdravljenja raka z novimi zdravili. Klinične raziskave z novimi zdravili navadno razdelimo v štiri faze: od I do IV. Vsaka faza posebej se obravnava kot ločena klinična raziskava. Namen faze I je ocenitev varnosti zdravila in določitev varnega odmerka. V raziskavi faze II se preučuje učinek zdravila, v fazi III pa učinkovitost ter tveganja in koristi v primerjavi s standardnim zdravljenjem. Zdravilo preide vse faze preskušanja običajno v več letih. Če so izsledki faz I, II in III uspešni ter se zdravilo izkaže kot varno in učinkovito, lahko dobi dovoljenje za promet. Temu lahko nato sledijo še raziskave faze IV ali postmarketinške raziskave, v katerih se opredeli varnost in učinek v vsakodnevni klinični rabi.

## Uvod

Kontrolirane klinične raziskave so najvarnejša pot za preučevanje učinkovitosti novih načinov preprečevanja, odkrivanja in zdravljenja raka. V onkologiji se najpogosteje preučujejo zdravljenja z zdravili, vendar pa tudi kirurško in obsevalno zdravljenje. Raziskovanje novih zdravljenj se prične v laboratorijih s predkliničnimi raziskavami in nato nadaljuje s kliničnimi raziskavami.

## Retrospektivne raziskave

Retrospektivne raziskave večinoma preučujejo določeno lastnost v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni v preteklosti in pri katerih se je določen dogodek (npr. ponovitev bolezni ali smrt) že zgodil. Retrospektivna raziskava poteka tako, da raziskovalec iz medicinske dokumentacije zbere podatke določene skupine opazovancev (npr. bolnice z rakom dojke z določeno vrsto hormonskega zdravljenja), ki se razlikujejo po določeni lastnosti (npr. indeksu telesne mase). Glede na to lastnost se nato primerja izid bolezni.

Retrospektivna raziskava ima svoje prednosti in pomanjkljivosti v primerjavi s prospektivnimi raziskavami. Največja pomanjkljivost je, da so primerjalne skupine večinoma zelo neuravnotežene glede na ostale lastnosti, kar lahko vodi do pristranskih zaključkov. Prednost pa je v hitrosti in tudi ceni izvedbe, saj ni potrebno dolgo sledenje bolnikov (dogodki so se že zgodili), rezultati so na voljo takoj, ko se podatki zberejo in obdelajo.

Pomembnejše so prospektivne raziskave, kar pomeni, da so bolniki po privolitvi najprej vključeni v raziskavo in šele nato prejmejo določeno zdravljenje. Taka raziskava je načrtovana tako, da so vsi bolniki enako zdravljeni in spremljani. Izvajajo se lahko v več centrih (multicentrične) in državah (multinacionalne) hkrati. S tem se omogoči vključitev večjega števila bolnikov v krajšem času in s tem hitrejša pot do končnih izsledkov.

## **Klinične raziskave faze 0**

Raziskava faze 0 je najzgodnejši korak pri preizkušanju določenega zdravljenja pri ljudeh, ko se zelo majhen odmerek kemične ali biološke učinkovine/zdravila aplicira majhnemu številu bolnikov (10–15). Namen take raziskave je pridobiti predhodne informacije o tem, kako telo deluje na učinkovino/zdravilo (farmakokinetika) in kako učinkovina/zdravilo deluje na telo (farmakodinamika). Ker se daje v zelo majhnih količinah, ni možno pridobiti informacij o učinkovitosti in varnosti učinkovine/zdravila za zdravljenje raka. Klinične raziskave faze 0 se imenujejo tudi raziskave z mikro odmerki ali zgodnje raziskave faze I. Bolniki, ki sodelujejo v taki raziskavi, imajo navadno napredovalo bolezen in zanje ni na voljo znanega učinkovitega zdravljenja.

## **Klinične raziskave faze I**

Glavni cilj raziskav faze I je ugotoviti varnost in neželene učinke zdravil ali drugih načinov zdravljenja (npr. obsevanja). Obstaja več modelov izvedbe raziskave, skupno vsem pa je, da bolniki prejemajo zdravilo v naraščajočih odmerkih. Določi se najvišji odmerek, ki je varen. Tak odmerek imenujemo maksimalni tolerantni odmerek. V tako raziskavo je vključenih 1–25 bolnikov, ki imajo napredovalo bolezen in pri katerih standardnega zdravljenja ni ali pa je že izčrpano. Čeprav ugotavljanje učinkovitosti ni namen te faze klinične raziskave, pa raziskovalci skrbno spremljajo tudi morebitno uspešnost zdravljenja.

## **Klinične raziskave faze II**

V fazi II klinične raziskave se preučuje učinek določenega zdravila ali kombinacije zdravil pri bolnikih z določeno vrsto raka. Tudi v tej fazi se nadaljuje spremljanje varnosti.

V fazo II je navadno vključenih manj kot 100 bolnikov. Ti so pred vključitvijo že lahko prejeli standardno zdravljenje ali pa še ne. Čeprav faza II lahko

opredeli, ali je določeno zdravljenje učinkovito, pa ni zasnovana tako, da bi dokazala, da je to zdravljenje tudi boljše od standardnega zdravljenja.

### **Klinične raziskave faze III**

V fazi III klinične raziskave se primerja učinkovitost novega zdravljenja ali nov način uporabe že znanega zdravljenja s trenutno znanim standardnim zdravljenjem določene vrste raka. Poleg učinkovitosti zdravljenja se spremljajo tudi neželeni učinki, ki se primerjajo z neželenimi učinki standardnega zdravljenja. Če je nov način uspešnejši in/ali manj toksičen, lahko postane novo standardno zdravljenje.

Bolniki so naključno razvrščeni (randomizirani) v eno ali več skupin zdravljenja, ki jih imenujemo tudi terapevtske roke, in sicer:

1. kontrolna roka, v kateri bolniki prejmejo standardno zdravljenje za njihov tip raka,
2. preizkusna ali eksperimentalna roka, v kateri bolniki prejmejo novo vrsto zdravljenja ali nov način aplikacije že znanega zdravljenja.

V tako raziskavo je vključeno večje število bolnikov (100 do več tisoč). Manjša kot je pričakovana razlika v učinkovitosti novega zdravljenja v primerjavi s standardnim, večje mora biti število vključenih bolnikov, da se dokaže ali ovrže razlika med obema terapevtskima rokama.

### **Klinične raziskave faze IV**

V raziskavah faze IV, ki jih imenujemo tudi postmarketinške raziskave, se nadalje preučuje učinkovitost in dolgoročna varnost zdravljenja. Navadno so sponzorirane s strani farmacevtskih družb. Pričnejo se potem, ko je tako zdravljenje že odobreno s strani odgovornih uradov, kot sta Evropska agencija za zdravila (EMA) ali Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (FDA).

### **Izvedba kliničnih raziskav**

Vsaka klinična raziskava mora biti izvedena po strogih znanstvenih in etičnih načelih. Potekati mora v skladu s Helsinško deklaracijo o biomedicinskem preizkušanju na ljudeh iz leta 1964 in v skladu z drugo mednarodno in nacionalno zakonodajo ter ob upoštevanju kodeksa dobre klinične prakse. Pravice, varnost in dobrobit bolnika v klinični raziskavi imajo prednost pred interesi znanosti in družbe. Vsi podatki o kliničnem preizkušanju zdravila se morajo zapisovati, obdelovati in shranjevati tako, da je njihova verodostojnost zagotovljena, pri čemer ostane zagotovljena zaupnost podatkov preizkušancev.

Izvedbo raziskave mora odobriti Republiška komisija za medicinsko etiko in Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke, če se v raziskavi preučujejo zdravila. Raziskave, ki jih izvajamo na Onkološkem inštitutu Lju-

bljana, morata odobriti tudi Komisija za strokovno oceno protokolov in Strokovni svet Onkološkega inštituta.

Vsaka klinična raziskava ima protokol, v katerem so opisana izhodišča, namen in natančen načrt izvedbe. Jasno morajo biti opredeljeni vključitveni in izključitveni kriteriji za vstop. Del protokola je tudi časovni načrt, predvideno število vključenih bolnikov in statistične metode.

Izjemno pomembno je informiranje bolnika in postopek pridobitve informirane soglasja. Bolniku najprej razložimo namen in način izvedbe raziskave, potrebne diagnostične preiskave in pogostost njihove izvedbe, dobrobiti raziskave ter možne neželene učinke. Vsak bolnik mora biti natančno seznanjen tudi z možnostjo, da lahko kadarkoli izstopi iz klinične raziskave ter da to ne bo vplivalo na njegovo nadaljnje zdravljenje. Bolnik prejme obrazec z vsemi potrebnimi informacijami o raziskavi. Na razpolago mora imeti dovolj časa, da informacijo prebere in postavi morebitna vprašanja in nato potrdi pripravljenost za sodelovanje v raziskavi.

Za izvedbo raziskave v posameznem raziskovalnem centru je odgovoren glavni raziskovalec, sodelujejo pa klinični zdravniki raziskovalci, zdravniki v diagnostičnih strokah (patologi, radiologi, specialisti nuklearne medicine in drugi), raziskovalne sestre, farmacevti ter biokemiki in drugo zdravstveno in laboratorijsko osebje. Vsak posameznik, vključen v izvajanje kliničnega preizkušanja zdravila, mora imeti ustrezno izobrazbo, izkušnje in strokovno usposobljenost. Izvedbo raziskave nadzoruje naročnik raziskave preko pooblaščenih oseb.

## Zaključek

Klinične raziskave v onkologiji so nujen most med idejo in razvojem novega zdravljenja v laboratoriju ter varno in učinkovito uporabo v rutinski klinični praksi. Nepogrešljive so za napredek klinične onkologije in medicine nasploh, saj se je večina učinkovitih zdravljenj različnih rakov uvajala in izkazala prav v okviru kliničnih raziskav. Čeprav bolniku, ki sodeluje v klinični raziskavi, ni možno zagotoviti, da bo preizkusno zdravljenje boljše od do tedaj standardnega, pa ima vseeno možnost, da je na nadzorovan in varen način med prvimi deležen novih načinov zdravljenja, ki se bodo morda izkazala za zelo učinkovita in rešila življenje njemu in bolnikom v prihodnosti.

## Literatura

3. Stephanie Green, Jacqueline Benedetti, John Crowley. *Clinical trials in oncology*. Second ed. Chapman & Hall, 2003.
4. Eisenhauer EA, Bonetti M, Gelber DR. Principles of clinical trials. In: Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB, Armitage JO, Piccart-Gebhart M eds. *Textbook of Medical Oncology*. Fourth ed. London: Informa, 2009: 63-84.
5. Benson K, Hartz AJ. "A comparison of observational studies and randomized, controlled trials". *N Engl J Med* 2000; 342(25): 1878-86.

6. National Cancer Institute. Learn About Clinical Trials. Accessed at <http://www.cancer.gov/clinicaltrials> on April 2, 2012.
7. Pravilnik o kliničnih preskušanjih zdravil, Uradni list RS, št. 54/2006 z dne 25. 5. 2006.